UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 24

MANIFESTATIONS OCULAIRES

AU COURS DE L'INTOXICATION PAR LA QUININE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

L.-H. THOMAS

MEMBRES DU JURY

MM. CALMETTES, *Président*

CLAUX, DOUSTE-BLAZY, MONNIER — *Assesseurs*

GAYRAL, *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin 16
TOULOUSE

1961

MANIFESTATIONS OCULAIRES

Au cours de l'Intoxication par la Quinine

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546524_0040

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 24

MANIFESTATIONS OCULAIRES

AU COURS DE L'INTOXICATION PAR LA QUININE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

L.-H. THOMAS

MEMBRES DU JURY

MM. CALMETTES, *Président*

CLAUX, DOUSTE-BLAZY, MONNIER — *Assesseurs*

GAYRAL, *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin 16
TOULOUSE

1961

UNIVERSITE DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	M.	LAZORTHES
ASSESSEUR.		DELAS
Doyens Honoraires.	MM.	GORSE
		CALVET
		LEFEBVRE
		BRUSTIER
Professeurs honoraires. . ..	MM.	VALLOIS
		CLERMONT
		DUCUING
		RIBAUT
		NANTA
		TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale.	MM.	MERIEL
Clinique Médicale.		GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique.		FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer.		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.		VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . ..		BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires.		LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture.		SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		RISER
Clinique obstétricale.		GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique.		CADENAT (E.)
Clinique ophtalmologique. .		CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale.		CALVET
Clinig. traumatolog. desmembres		RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER
Anatomie.		LAZORTHES
Anatomie appliquée.		POULHES
Anatomie pathologique. . ..		FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.		ANDRIEU
Chimie biologique.		VALDIGUIE
Electro-Radiologie.		MARQUES
mbryologiegenerale. :		BROUSSY
Histologie.		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie.		DARNAUD
Médecine Légale du Travail		PLANQUES
Médecine Sociale.		BOUNHOURE
Parasitologie.		BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . ..		DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . ..		SENDRAIL
Physico-Chimie.		AUVERGNAT
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		BAISSET
Physique biologique et médicale.		BUGNARD
Propédeutique médicale. . ..		GERAUD
Thérapeutique.		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	MM.	COULOUMA
Pathologie médicale.		LAPORTE (J.)
Bactériologie.	Mme	ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie.		LAPORTE (Y.)
Biochimie médicale.	MM.	DOUSTE-BLAZY
Physique médicale.		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique. . ..	BOUISSOU
Histologie et Embryologie....	PLANEL
Parasitologie.	RUFFIE (J.)
Physiologie.	MONTASTRUC

AGREGES

Pathologie médicale.	MM.	MONNIER
		RIBAUT
		DELAUDE
		CALAZEL
Pathologie chirurgicale. . ..		ENJALBERT
		FICAT
		PASQUIE
		SOUQUET
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Odontostomatologie		CADENAT (H.)
Pédiatrie		BARDIER
Rhumatologie.....		RUFFIÉ (R.)

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie	THOMAS
Ophtalmologie	DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie ...	CLAUX
Pathologie Chirurgicale ...	DAMBRIN
	DIEULAFE
Urologie.	LHEZ

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie.....Mme		DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	M.	BOURBON
Chimie pharmaceutique. . ..		BLANC
Histoire Naturelle.	MM.	DELAS
Matière Médicale.		VINCENT
Pharmacie chimique pharmacodynamie.....		CAUJOLLE
Pharmacie galénique.....		STANISLAS

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.	M.	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles.	Mlle	MEYNIER
	M.	ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.....	MM.	BREUILLAUD
Sciences Physiques.	M.	PITET

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal.	M.	ROCHE
Secrétaire.	Mme	LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME ET A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALMETTES

Professeur de clinique ophtalmologique
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le grand honneur de présider cette thèse inspirée par son école.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et l'hommage de notre respectueuse admiration.

A notre Jury de Thèse

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUX

Professeur agrégé d'oto-rhino-laryngologie
Oto-rhino-laryngologiste des hôpitaux

Avec l'expression de nos remerciements pour tout ce qu'il nous a appris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DOUSTE-BLAZY

Professeur agrégé de Biochimie Médicale

Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde gratitude pour son enseignement et pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin des hôpitaux

Avec nos respectueux remerciements pour son enseignement tant à la Faculté qu'à l'Hôpital.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAYRAL

Chargé de cours à la Faculté de Médecine

Son enseignement attachant sera pour nous un souvenir fidèle.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE AMALRIC

Qui nous a inspiré ce travail et aidé dans sa réalisation.

Pendant le séjour que nous avons fait à l'Hôpital d'Albi, il nous a accueilli, instruit et guidé avec la plus grande bienveillance.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A TOUS NOS CHEFS DE SERCICE DU CENTRE HOSPITALIER D'ALBI

INTRODUCTION

Le effets toxiques de la quinine s'observent habituellement après l'absorption de doses importantes au cours de tentatives criminelles, avortement en particulier. Cependant ces manifestations peuvent survenir au cours des utilisations thérapeutiques de cette drogue chez des sujets qui présentent un facteur personnel d'intolérance à la quinine.

Si les manifestations toxiques sont le plus souvent minimes, elles peuvent parfois être dramatiques. Ces accidents sont représentés essentiellement par des accidents sensoriels et surtout oculaires qui peuvent, ou non, être précédés d'accidents généraux. Ces troubles sensoriels présentent un grand intérêt pharmacologique, diagnostique, pathogènique et enfin thérapeutique.

HISTORIQUE

« Le quinquina pendant trois siècles et, plus récemment, la quinine se sont montrés des remèdes dont il serait vain de chercher l'équivalent dans la pharmacopée ancienne et moderne. » (Kina en Kinine Institut National des Recherches Pharmacothérapiques de Leyde.)

En effet, l'écorce sèche de l'arbre à quinquina constitue un des plus anciens éléments thérapeutiques, puisque ses vertus étaient utilisées par les Péruviens de la Cordillère des Andes, et Don Lopez de Carzizares ramena l'écorce en Europe sur les galions de Philippe IV d'Espagne. Puis, les Jésuites, à Rome, assurèrent une large diffusion de la nouvelle drogue « la distribuant gratuitement aux pauvres et la vendant très cher aux riches » (Raynal : histoire philosophique, tome III). C'est là, vraisemblablement l'origine de son appellation « la poudre des Jésuites » (ce qui devait, d'ailleurs, amener la Duchesse de Marlborough à refuser son emploi...).

C'est seulement en 1679 que l'écorce de quinquina apparaît en France lorsque Louis XIV achète à l'Anglais Talbot, le secret de la « Poudre fébrifue » ; poudre qui allait très vite séduire Paris. Racine n'écrivait-il pas à Boileau : « Monsieur Heissein, excepté quelques petits restes de faiblesse, est entièrement hors d'affaire et ne

prendra plus que huit jours de quinquina ; à moins qu'il n'en prenne pour son plaisir. car la chose devient à la mode, et l'on commencera bientôt, à le servir comme le café et le chocolat. »

Mais déjà, quelques doutes s'élèvent ; non point Fonten « Je ne sache point d'honnête homme qui, s'il avait pris du quinquina sans effet, eut l'hardiesse de le dire (*Lettres galantes*) que Marie Rabutin Chantal, Marquise de Sévigné, qui confiait à l'Académicien Bussy, le 12 juillet 1791 : « Nous avons passé l'hiver sans autre chagrin, que de voir le Maître de Maison malade d'une fièvre, dont le quinquina a eu toutes les peines du monde à le tirer, tout quinquina qu'il est. »

Plus tard Voltaire ironise « le quinquina seul spécifique contre les fièvres intermitentes placé par la nature dans les montagnes du Pérou, tandis qu'elle a mis la fièvre dans le reste du monde ». (*Essai sur les mœurs*, 1756).

Est-ce cet éloignement qui incita les apothicaires à tenter de substituer à la poudre exotique un mélange d'écorce de chêne pulvérisé, de poudre de gentiane et de fleur de camomille ? En 1820, Pelletier et Caventou isolent la quinine et elle restera le seul antimalarique efficace jusqu'à la découverte de la Plasmaquine (1926) et jusqu'à la synthèse des dérivés de l'Atébrine (1948). Elle reste un principe thérapeutique extrêmement précieux et toujours très utilisé de nos jours.

RAPPEL CHIMIQUE

L'écorce de « Cinchona succirubra » renferme plusieurs constituants dont les principaux sont :

— des alcaloïdes au nombre de 25 ;
— quelques acides organiques (acide Quinique, etc...) ;
— du tanin (ac. Quinotannique) ;
— des gommes et des résines.

Sont particulièrement intéressants 4 alcaloïdes.

D'une part 2 stéréosimères :

— quinine ;
— et Quinidine.

D'autre part, également 2 stéréoisomères succédanés des deux précédents : la cinchonine et la cinchonidine.

L'alcaloïde principal fut synthétisé en 1944 par Woordwarth et Doering à partir d'un noyau quinoléique réuni par une fonction alcool secondaire à un noyau quinicludique. Cet alcaloïde peut constituer deux variétés de sels :

— des sels neutres à réaction acide, solubles dans l'eau mais peu utilisés en thérapeutique en raison de leur intolérance par l'organisme et des sels basiques à

réaction neutre, peu solubles dans l'eau, mais solubilisables par addition d'antipyrine ou d'uréthane. Ils sont très utilisés en thérapeutique en raison de leur inocuité relative.

Ces sels de quinine s'ordonnent en deux groupes selon l'intensité de leurs vertus.

a) Activité pharmacodynamique moyenne :

— c'est le groupe des sels minéraux (et tout particulièrement des chlorydrates) ;

— c'est également le groupe des sels organiques renfermant une fonction alcool ou acide (sulfates, citrates, gluconates : les sulfates sont particulièrement toxiques).

b) Activité pharmacodynamique intense : c'est le groupe des sels organiques aromatiques ou aliphatiques tels que les phénylacétate, phénylpropionate, phénylbutyrate et benzoate.

ACTION PHARMACODYNAMIQUE

Les actions pharmacodynamiques de la quinine sont puissantes, variées, précieuses :

A. — Sur tous les protoplasmas.

Elle exerce une action toxique ; particulièrement sur les protoplasmas indifférenciés (protozoaires, infusoires, amibes, spirochètes, trypanozomes). Elle suspend leurs mouvements amiboïdes ; inhibe, à dose élevée, la croissance des levures, des enzymes et des microbes (action antiseptique) ; elle se concentre dans les globules rouges et le système Réticulo-Endothélial, augmentant les défenses de l'organisme ; elle renforce enfin l'action des corps hémolysants.

B. — Elle est un anesthésique local, puissant et d'action prolongée (travaux de Morgenrothe et Winsberg).

C. — Per os, elle agit sur les sécrétions digestives.

Au niveau de l'estomac, de faibles doses stimulent la sécrétion gastrique. L'action tonique, amère et apéritive de la quinine est bien connue.

La sécrétion biliaire est accrue.

Au niveau de l'intestin grêle, la résorption quinique est rapide et totale (il est intéressant de souligner que la quinine commence à être éliminée 1 4 d'heure après son absorption).

D. — Effets cardiovasculaires

Ils sont intéressants ; on a dit de la quinine qu'elle était « l'opium du cœur ». En effet, à dose thérapeutique, elle exerce une action sédative cardiaque, empêche la fibrillation auriculaire et protège le cœur contre la syncope adrénalinochloroformique.

Mais à dose toxique, la drogue provoque une hypotension artérielle générale par vasodilatation et dépression ganglionnaire.

E. — L'action de la quinine sur l'appareil musculaire

1. Au niveau du muscle strié, la quinine provoque une excitation initiale à laquelle succède rapidement une dépression secondaire.

Pour des doses fortes, il persiste une contracture avec raideur musculaire.

2. Au niveau du muscle lisse, le péristaltisme intestinal est excité, puis paralysé.

La drogue provoque également une augmentation de tonus, de fréquence et d'amplitude des contractions utérines, surtout quand le myomètre est gravide, et des doses répétées et assez fortes peuvent entraîner l'avor-

tement. Soulignons, à ce propos, que le rôle de la quinine dans l'avortement n'est pas accepté par tous les médecins. De nombreux auteurs, (et parmi eux de Laugeu, Lichteirstein, Clarac, etc...) affirment l'inocuité relative de la quinine, aux doses thérapeutiques, chez la femme enceinte. Cependant, Cewing, Brenning et de nombreux praticiens soutiennent la réputation abortive de cet alcaloïde. Retenons seulement la fréquence des tentatives d'avortement par ingestion de doses importantes de la drogue.

F. — L'action de la quinine sur le système nerveux central et autonome

— Au niveau du système nerveux central, la quinine se comporte comme un antithermique spécifique, provoquant une action fébrifuge par inhibition du centre thermique, seulement si la température corporelle est anormalement élevée ; la drogue n'exerce, par contre, aucune action sur ce centre chez l'homme normal.

— A doses subtoxiques, il se manifeste une atteinte nette des organes sensoriels et des centres supérieurs.

— Au niveau du système nerveux autonome : si la drogue respecte l'action cardiostimulante de l'adrénaline, elle abolit, par contre, son action hypertensive et s'oppose à son influence utérine.

G. — Au niveau du système endocrinien.

La quinine réduit le métabolisme de base, la glycémie et l'excrétion urinaire des déchets azotés.

Toutes ces propriétés éclairent *les applications thérapeutiques* bien connues de la quinine.

1° Action fébrifuge, antipalustre et analgésique.

2° Action ocytocique.

3° Intérêt en pathologie cardiaque et veineuse (sclérose de varices et hémorroïdes).

POSOLOGIE DES SELS DE QUININE

Les doses maxima du Codex constituent les doses maxima du traitement antimalarique.

— chez l'enfant, la dose quotidienne à ne pas dépasser est de 0,10 gramme par année d'âge ;

— chez l'adulte, la dose maxima est de : 0,50 g en une fois, 2 g par jour (très exceptionnellement 3 g).

Cependant, 0,25 g en une fois et 1 g par jour constituent les prises usuelles de la drogue ; par exemple, comme antithermique ou comme analgésique.

Mais la susceptibilité individuelle est extrêmement variable. Certains sujets paraissent très sensibles à la quinine, alors que d'autres semblent ne pas réagir.

1) L'âge et le sexe n'interviendraient guère comme facteur dans l'intoxication quinique. (Peut-être les femmes paraissent-elles légèrement plus prédisposées que les hommes), c'est surtout le poids du sujet qui intervient. Holden, en 1891, montra que la dose toxique chez l'homme était de 0,07 g par kilo de poids.

Il faut cependant, ajouter certains correctifs : car si on connaît la dose de quinine ingérée par un individu, on en ignore la quantité réellement passée dans le sang. En effet, il faut tenir compte des vomissements, de la diarrhée, de la puissance d'absorption intestinale, etc...

Et, d'autre part, penser à la valeur fonctionnelle du rein : au cours de l'intoxication quinique le sujet urine peu ; si, de surcroît, le néphron est lésé par un état pathologique antérieur, le défaut d'élimination ne pourra que faciliter l'action du toxique.

L'accoutumance intervient-elle ? Il est possible que certains individus soumis à un traitement prolongé par la quinine « s'habituent » à ce médicament.

On a souvent donné aux paludéens, pendant la guerre, des doses massives de quinine, surtout dans les formes malignes de malaria sans que l'on ait eu à déplorer des accidents généraux ou sensoriels appréciables.

Mais en définitive, il est absolument certain que le facteur de tous le plus important, est un facteur personnel de tolérance ou d'intolérance à la drogue. Car s'il est quelques observations où les accidents ne surviennent pas pour des doses considérées comme toxiques (Fabre les avait définies à 5 g en prises rapprochées), il existe de très nombreuses observations où des troubles surviennent pour des posologies considérées comme absolument normales.

En effet, certains sujets présentent une résistance spontanée à l'action toxique.

— Alfort a donné à des paludéens des doses journalières de 2 à 4 g pendant plusieurs semaines sans observer d'accidents appréciables. Le même auteur cite, en outre, 26 cas traités pendant 72 jours à raison de 2,15 grammes par jour ; ceci confirme donc que les paludéens acquièrent une certaine immunité contre les sels de quinine et supportent aisément des doses élevées. Chez des hommes bien portant, Monneret dit avoir donné à

plusieurs reprises, et sans aucun inconvénient, 8 grammes par jour. Giacomini observa un cas où 12 grammes furent ingérés en une seule fois sans troubles oculaires.

— Fabre avait défini la dose léthale à 20 grammes. Cependant Mayer cite le cas d'un soldat qui absorba 30 grammes de sulfate de quinine en une seule fois : pendant 36 heures, il resta dans un état de stupeur profonde avec surdité, mais il ne présenta aucun signe oculaire. Giacomini, au XIX^e^ siècle, relate le cas d'un sujet qui absorba accidentellement 200 grammes de sulfate et qui ne mourut pas et ne conserva pas de manifestations oculaires résiduelles importantes.

Toutefois ces cas de résistance à des doses inhabituelles de quinine doivent être considérés comme exceptionnels ; car les réactions d'intolérance sont constatées très fréquemment pour des posologies courantes et il est extrêmement important de connaître leur fréquence et l'intensité de leurs manifestations.

Les observations de médecine expérimentale, pratiquées par Barabaschew en 1891, sur des volontaires humains, bien portants, ont montré que des signes définitifs avec diminution de l'acuité visuelle, contraction périphérique du champ visuel, vasoconstriction, pâleur papillaire, et quelquefois amaurose complète mais transitoire, pouvaient survenir pour une dose journalière moyenne de 3,60 à 2,60 grammes de chlorydrate de quinine. Angelo, en 1947, put observer des troubles importants survenus après absorption de 2 grammes de quinine. Forster-More, en 1925, cite l'observation d'un homme qui présentait une atrophie bilatérale permanente avec rétrécissement important du champ visuel, après avoir

bu deux verres de liqueur de fabrication familiale à base d'orange et quinine, et l'observation d'un capitaine de vaisseau qui avala un peu de quinine comme préventif de la grippe et qui perdit toute perception lumineuse pendant deux jours. Duggan et Nanavati, en 1929, relatent les accidents survenus pour une dose antithermique de 1 gramme au total. Levin et Grullery observèrent une amblyopie après l'absorption de 0,75 de quinine seulement. Enfin, Elliot décrit une observation où des accidents graves survinrent pour une dose inférieure à 20 centigrammes.

D'après ces cas extrêmes, il semble qu'on ne puisse déterminer à l'avance la dose qui provoquera des accidents d'intolérance chez un sujet donné. S'il est certains individus qui paraissent insensibles à l'ingestion de quinine, beaucoup plus nombreux sont, par contre, les sujets qui possèdent une très grande susceptibilité à la drogue.

Si tous les cas ne sont pas identiques avec les doses habituellement utilisées en thérapeutique, c'est que plusieurs facteurs interviennent dont le plus important de tous est la sensibilité personnelle, l'élément idiosyncrasique ; et ce n'est que bien accessoirement qu'entrent en jeu l'âge, le sexe et la nature du sel.

ETUDE CLINIQUE

Si les effets toxiques de la quinine sont habituellement observés après ingestion de doses importantes au cours de tentatives criminelles (suicide, avortement), ils peuvent néanmoins survenir, plus rarement il est vrai, au cours des utilisations thérapeutiques courantes de la drogue. Ces accidents toxiques sont le plus souvent minimes ; plus rarement, ils peuvent être dramatiques ; l'une ou l'autre de ces éventualités pouvant se manifester pour des doses extrêmement variables selon que le sujet présente un facteur personnel de tolérance ou d'intolérance à la drogue. Cependant, beaucoup plus qu'intolérance thérapeutique, l'intoxication quinique grave représente un aspect médico-légal (suicide, tentative d'avortement).

Les accidents toxiques sont représentés essentiellement par des accidents sensoriels qui peuvent ou non être précédés d'accidents généraux. Ces accidents sensoriels présentent un grand intérêt pharmacologique, diagnostique, pathogénique et enfin thérapeutique.

Les accidents généraux :

Les accidents généraux sont suffisamment évocateurs pour qu'on puisse parler, à leur propos, « d'ivresse qui-

nique » : ils paraissent liés à l'action directe de la drogue sur le système nerveux central. Ces accidents surviennent, en particulier, au cours de l'ingestion massive de quinine dans un but abortif.

Assez rapidement, la femme présente un faciès vultueux et congestionné. Elle se plaint de céphalées, d'étourdissements, d'hallucinations. Cette sensation de malaises s'accompagne de ralentissement respiratoire, de bradycardie et de chute tensionnelle.

Parfois, les phénomènes s'accentuent : délire, parésie musculaire, parfois même tremblements épileptoïdes ; mais il est exceptionnel que survienne un coma. En même temps, son corps peut se couvrir de placards urticariens, d'éruptions prurigineuses, son visage s'œdématie. Elle a des bourdonnements d'oreilles, des vertiges. Enfin elle s'endort du sommeil comateux de l'ivresse. C'est alors que vont apparaître des troubles oculaires et cochléovestibulaires très particuliers à cette intoxication. Au réveil, quelques heures plus tard, s'installent de violentes coliques utérines ; la malade constate à son grand désarroi, qu'elle n'entend plus, qu'elle ne voit plus. A la surdité s'ajoutent des vertiges, aussi bien en position debout qu'en position assise. L'examen O.R.L. morphologique et fonctionnel révèle, à ce stade, au spéculum des tympans normaux.

— L'audiogramme révèle une chute des sons aigus à partir du 1024.

— Le Romberg témoigne d'une légère instabilité avec tendance aux chutes en arrière.

— Il existe souvent une ébauche de nystagmus spontané et de nystagmus provoqué en position

extrême. Du côté homologue à ce nystagmus, on peut mettre en évidence un signe des index avec déviation et chute.

— L'épreuve calorique, ainsi que l'épreuve rotatoire révèlent une légère hypoexcitabilité bilatérale.

— Ces vertiges sont du type vertiges de Mesnières sans dysmétrie, sans perturbation de l'épreuve des marionnettes, sans signe de Froment.

— L'examen du rhinopharynx ne révèle pas de lésions pouvant expliquer un retentissement tubotympanique. La trompe d'Eustache est perméable à l'insufflation.

Les manifestations oculaires au cours de l'intoxication par la quinine peuvent s'observer dès le retour de la conscience ou apparaître d'emblée sans manifestations générales graves.

Le plus souvent le début est brutal, la cécité étant d'emblée complète avec perte absolue de la perception lumineuse, l'organicité du trouble étant, par ailleurs, confirmée par une mydriase maxima accompagnant l'aréflexie pupillaire totale. Toutefois, l'amblyopie peut n'être que partielle et d'évolution moins aiguë : une réduction simple de l'acuité visuelle inquiètera le malade et provoquera alors l'examen visuel.

Quoiqu'il en soit, l'examen ophtalmoscopique dans cette période initiale permet de constater des signes importants à connaître. En règle générale, au niveau du fond d'œil il y a peu de modifications. Même dans le

cas de cécité totale, au cours des premières heures, on ne notera aucune modification papillaire ; de plus, les vaisveaux conservent un calibre et une tension normales.

On a décrit cependant, dès cette période de début des modifications portant à la fois sur les caractères de la papille et intéressant l'arbre vasculaire : œdème discret des bords (aspect de rétine en bave d'escargot) engluant les vaisseaux à leur origine. On a pu signaler aussi, dès cette période, un rétrécissement très marqué de la lumière vasculaire pouvant parfois aboutir à un tableau ophtalmologique simulant l'embolie de l'artère centrale. Ces observations paraissent rares et non caractéristiques.

Ce qui nous paraît surtout important, dans la plupart des cas, c'est de mettre l'accent sur la triade de signes majeurs : amblyopie ou cécité, mydriase avec aréflexie pupillaire, fond de l'œil pratiquement normal. L'association de ces trois signes oculaires revêt, à notre avis, une importance majeure pour le diagnostic de l'intoxication.

Par ailleurs, l'examen ophtalmoscopique ne permet pas de noter d'autres modifications graves ; il n'existe pas d'anesthésie trigéminale ou d'autres atteintes des autres paires crâniennes.

Cette cécité brutale, dramatique, chez un sujet parfois en bonne santé apparente pose au médecin un grave problème diagnostique, thérapeutique et pronostique. Car, pendant plusieurs heures, parfois même plusieurs jours, la cécité va demeurer totale ; on peut se demander si une récupération fonctionnelle est possible malgré la cessation de l'effet toxique. Aussi, est-il nécessaire de savoir que, pratiquement dans tous les cas, une récupé-

ration se produira lentement. A la vague impression de lumière, s'ajoutera le sens des formes et, de jour en jour, l'acuité visuelle centrale chez ce malade va s'améliorer et reviendra, en règle générale, à un chiffre voisin de la normale. Au début, toutefois, un rétrécissement important du champ visuel rendra cette amélioration peu sensible. Pendant longtemps ce rétrécissement concentrique sera très marqué et on a rarement observé une restitution campimétrique complète. L'évolution favorable se poursuivra sans rechute ni nouvelle baisse de l'acuité visuelle. C'est cependant, à ce moment-là, que l'inquiétude ophtalmoscopique s'accentuera à chaque examen ; les modifications du fond de l'œil vont revêtir alors un caractère alarmant ; à l'époque où la restauration visuelle s'opère progressivement ces modifications vont donner l'apparence d'une aggravation continue et paradoxale. La papille, dont la coloration normale du début persistera quelque temps, verra son côté temporal blanchir et s'atrophier. Les vaisseaux rétiniens vont progressivement diminuer de volume ; en particulier, au niveau du système artériel, en certains points, un engaînement périvasculaire blanchâtre apparaîtra. On observe donc un tableau d'arrêt circulatoire presque total avec atrophie optique, artères filiformes et images dégénératives rétiniennes localisées. Et c'est là le paradoxe de cette intoxication : l'acuité visuelle, à ce moment-là s'améliore encore !

L'évolution ultérieure permet, en général, de noter une amélioration très lente, mais progressive, du champ visuel et de l'acuité visuelle, mais, par contre, peu de modifications du tableau rétinien ; c'est là, du moins la conception classique. Notre observation personnelle sem-

ble cependant autoriser une opinion quelque peu différente : en effet, nous avons vu par la succession d'études rétinographiques, dans le temps, que ce rétrécissement vasculaire généralisé avait tendance à diminuer et le calibre des vaisseaux à redevenir normal. Il semblerait donc que, plus qu'un phénomène de sclérose ce soit plutôt un rétrécissement spasmodique qui soit en cause. De toute façon, dans ce problème, interviendront certainement des facteurs personnels variables d'un sujet à l'autre : l'état vasculaire du jeune, en particulier, se prête mieux à une restauration que le fond d'œil de l'âge mûr.

Nous noterons enfin, des signes plus contingents :

— le globe oculaire conserve une mobilité normale ;

— la tension oculaire reste physiologique ;

— la cornée est morphologiquement normale, par contre, sa sensibilité est souvent diminuée ; si certains voient là une conséquence de l'ischémie oculaire, il semble plutôt que ce trouble fonctionnel soit dû à l'action directe de la drogue qui a diffusé dans les milieux oculaires et dans les larmes (Morgenrothe et Winsberg).

Les manifestations toxiques oculaires sont, heureusement moins dramatiques dans de nombreux cas ; et il faut distinguer plusieurs éventualités cliniques. Dans certains cas, la diminution de la vision ne sera que partielle et méritera véritablement le nom « d'amblyopie quinique » ; le caractère brutal du début et la notion d'intoxication permettront le diagnostic. Dans ces cas-là, il semble exister un rapport entre le caractère transitoire de

l'amblyopie et sa guérison rapide ; par contre, les modifications du fond d'œil, avec un rétrécissement généralisé du calibre des vaisseaux sont tardives...

C'est aussi le problème des manifestations ophtalmoscopiques chez les sujets qui, par nécessité thérapeutique, s'adonnent quotidiennement à l'absorption de quinine. Il a été observé des manifestations relativement importantes de sclérose vasculaire avec engaînement périartériel chez de tels malades. Mais il est difficile de faire la part de ce qui revient à la maladie ou au toxique lui-même.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

C'est dans une atmosphère dramatique, angoissée, que le praticien est appelé à évoquer le diagnostic d'intoxication quinique et à rejeter toute autre éventualité, non point dans le cas simple où le malade avoue avoir absorbé de la quinine que devant les dénégations énergiques d'une femme ayant procédé à une tentative d'avortement. En fait, la coexistence de troubles si caractéristiques tels que la bilatéralité et la soudaineté des atteintes auditives et surtout visuelles devront toujours faire penser à une intoxication quinique.

— Devant cette soudaineté d'apparition des signes audio-visuels le médecin ne peut s'empêcher de penser à un possible pithiatisme. Cependant, si le fond d'œil, normal au début rappelons-le, pourrait plaider en faveur de cette étiologie, la mydriase maxima et l'aréflexie pupillaire sont des éléments importants en faveur de l'intoxication quinique.

— Il est tout aussi délicat d'écarter l'éventualité d'une intoxication par l'alcool méthylique. La connaissance des antécédents ainsi que certaines nuances séméiologiques des troubles généraux (cyanose, sueurs froides, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche), des troubles sensitifs, (absence des manifestations cochléo-

vestibulaires) et surtout l'évolution permettront de reconnaître une intoxication méthylique.

— Il est, également, au cours de la malaria, des troubles oculaires à ne pas confondre avec ceux résultant de possibilité d'absorption de doses importantes de quinine par un paludéen de bonne foi. Mais l'examen du fond d'œil lève rapidement les doutes. Au cours de la malaria, la papille à bords flous, est uniformément rouge ; les veines sont dilatées, les hémorragies fréquentes. Enfin, une pigmentation chorio-rétinienne diffuse traduira parfois un processus neuro-rétinien ancien.

Il n'est pas question, non plus, de retenir le diagnostic d'embolie de l'artère centrale de la rétine dont l'atteinte est unilatérale avec aréflexie pupillaire à la lumière mais persistance du réflexe consensuel. Un examen ophtalmoscopique révèle un œdème papillorétinien plus net et surtout une macula plus rouge qu'au cours du cinchonisme.

Enfin, il ne peut y avoir aucune confusion avec les névrites toxiques rétrobulbaires. Que ce soit avec la névrite alcoolo-tabagique dans laquelle amaurose, diminution du champ visuel, modifications papillaires et vasculaires ne surviennent que très lentement. Que ce soit dans les névrites survenant au cours du diabète ou au cours d'une intoxication saturnienne ou par le sulfure de carbone : (dans ces éventualités un scotome central se manifeste toujours plus ou moins tôt). Et le tableau général est entièrement différent.

Notons enfin que, si des intoxications par la fougère mâle, l'acide salicylique ou encore par l'écorce de gre-

nadier peuvent provoquer amaurose ou amblyopie le caractère très exceptionnel de ces accidents ne saurait être un élément à retenir au cours de la recherche du diagnostic. Par contre, amblyopie et surdité sont des accidents fréquents au cours de l'intoxication quinique. « Une amblyopie, avec mydriase intense survenue brutalement et coexistant avec des troubles auditifs fait penser à une absorption massive de quinine dans un but de suicide ou d'avortement. » (Harvier).

OBSERVATIONS

Observation 1

(*Due à l'obligeance du D^r^ Amalric.*)

Mademoiselle N. F..., 24 ans, absorbe dans un but abortif, le 14 octobre 1957, une dose de 30 comprimés de quinine à 0,25 chaque ,soit 7,50 grammes de quinine.

Après une phase légère d'ébriété, la cécité s'installe le 15 et est d'emblée totale. Hospitalisée à l'Hôpital de Rodez le même jour, le diagnostic ayant été posé, un traitement d'urgence est entrepris par le docteur Chambon : injection rétrobulbaire et bilatérale d'acide nicotinique, Priscol per os. Aucune amélioration immédiate n'est obtenue, et la malade ayant demandé à se rapprocher de sa famille, elle arrive à l'Hôpital d'Albi où nous la voyons le 16 octobre au soir.

Examen général :

— Température 37°5.
— Pouls à 72.
— T.A. : 12-8.
— Cœur : bruits normaux.

Examen pulmonaire RAS

Appareil digestif : langue un peu saburrale, pas de troubles digestifs.

Au point de vue dermatologique : pas d'éruption.

Examen de laboratoire :

- BW négatif.
- Urée 0,42.
- Urines RAS.

Examen ophtalmologique :

- Vision OD-OG = VO ; mydriase bilatérale importante avec réflexe photomoteur absent. F.O. normal des deux côtés.
- T.A.R. normale.
- Pas d'anesthésie cornéenne.
- Aucun nystagmus.
- Pas de signes neurologiques associés.

Examen cochléo-vestibulaire :

- Bourdonnements d'oreille à type aigu.
- Pas de surdité.
- Vertiges de position :
  - pas de vertige en position allongée ;
  - vertiges en position assise ou debout.

Traitement

- Cortancyl : 1 comprimé matin et soir.
- Vitamines B1 - B12.
- Péridyl injectable : 2 cc 2 fois par jour.

Le 18 au matin :

— La cécité bilatérale reste complète, sans amélioration ; le Docteur Amalric pratique une ponction camérulaire de l'œil gauche afin de provoquer une vasodilatation rétinienne maxima. Cette manœuvre n'ayant pas amené d'amélioration, on préfère ne pas la renouveler les jours suivants, ni la tenter à l'autre œil.

Les examens pratiqués à cette période éliminent toute affection générale associée (en particulier néphrite).

Les constantes humorales se maintiennent normales.

Ce n'est qu'à partir du 24 octobre, donc 7 jours après le début de l'intoxication que débute la récupération visuelle :

— impression lumineuse vague au moment des éclairs rétinographiques ;

— sensation d'objets dans le champ visuel sans pouvoir les localiser ;

— vision des déplacements avant la perception des formes élémentaires ;

puis très rapidement, à ce moment-là, l'acuité visuelle morphoscopique remonte rapidement en 5 jours à 6/10.

Pendant cette période le fond d'œil persiste rigoureusement normal. La T.A.R. diastolique minima est toujours égale à 30-35.

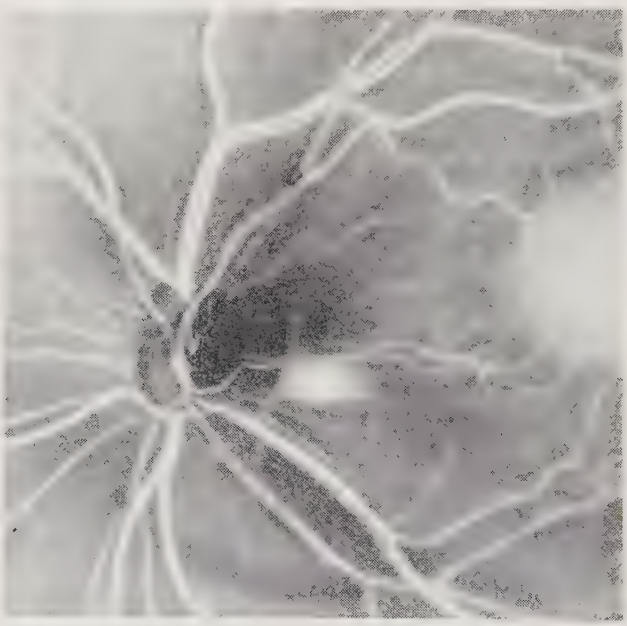
Le 28 octobre 1958 :

— vision OD - OG = 6/10 ;

— CV : rétrécissement concentrique à 25° mais rétrécissement surtout net à sa partie supérieure

où il atteignait, par endroits, 5° du point de fixation.

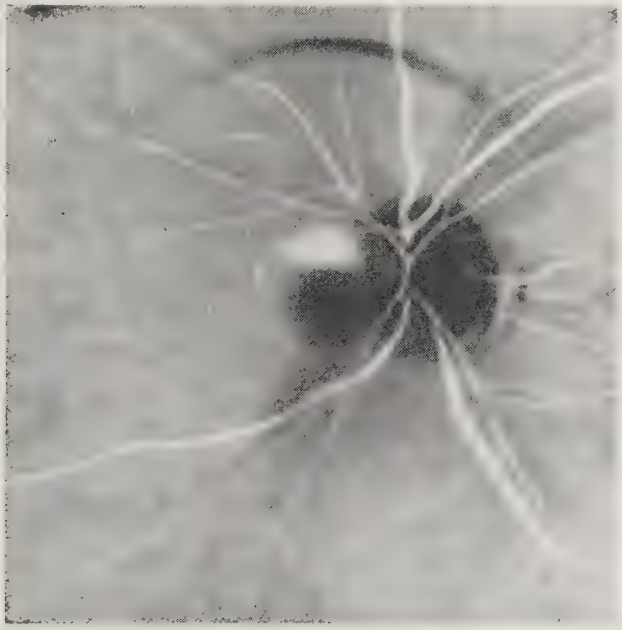
Le F.O., jusqu'à ce jour, s'était maintenu rigoureusement normal et c'est alors, 14 jours après l'ingestion du toxique, qu'apparurent les premiers signes du rétrécissement des vaisseaux.



F. O. Le 15 octobre 1957.
Le F. O. est normal mais la cécité est absolue.

La malade est sortie du service le 31 octobre, elle a été suivie par le docteur Amalric pendant plusieurs mois. Progressivement le rétrécissement vasculaire s'accentuera, les vaisseaux devenant absolument filiformes.

Par endroits, un engaînement mince et discret se surajoutait à l'ombre normale de l'artère. Et, cependant, l'amélioration visuelle persistait coïncidant avec un élargissement progressif des isoptères péripériques.



F. O. Le 31 octobre 1957.

Le F.O. présente des modifications importantes, caractéristiques, mais tardives, cependant l'acuité visuelle est de 6/10. C'est là le paradoxe de cette intoxication.

Le 22 septembre 1959 :

1) CV normal ;

2) mauvaise dilatation avec atrophie de l'iris.

Par contrôle rétinographique, toutefois, à partir du 6e mois on eut l'impression que cette striction vasculaire

généralisée avait tendance à régresser. Effectivement, au bout d'un an, une vascularisation plus importante semblait s'être rétablie. Et à l'heure actuelle, si par endroits, il persiste des engaînements toujours visibles, par contre les vaisseaux ont retrouvé un diamètre presque normal. Le seul élément nouveau est constitué par l'aspect maculaire grisâtre et légèrement pigmenté. Il n'existe pourtant pas au carton d'Amsler de modifications de la vision morphoscopique.

***

Observation N° 2

(Due à l'obligeance du Docteur Amalric.)

Madame X..., 28 ans, entre le samedi soir dans la clinique du Docteur Escudié, pour hémorragie utérine.

— L'interrogatoire révèle un retard des règles.

— Le toucher vaginal montre un utérus augmenté de volume, globuleux, avec ouverture du col utérin. Le diagnostic d'avortement ne fait aucun doute.

— La tension artérielle est à 13-7. Le pouls est régulier à 84 pulsations/minute.

— La t° est normale.

Mais ce qui surprend, c'est une cécité et des vertiges survenus depuis 48 heures. Un examen ophtalmoscopique est pratiqué immédiatement par le Docteur Amalric, avant même le curetage. L'interrogatoire de cette malade ne permet pas d'apporter la preuve formelle de l'intoxi-

cation car elle se refuse totalement à avouer l'absorption de quinine.

Toutefois, les caractères du tableau clinique d'une cécité transitoire avec mydriase et aréflexie pupillaire totales survenant au cours d'un avortement semblent suffisamment évocateurs pour que nous ayons retenu cette hypothèse.

Le fond d'œil, rigoureusement normal les premiers jours, se modifia d'ailleurs dans les semaines suivantes et on assista alors à un rétrécissement marqué des vaisseaux rétiniens.

La récupération visuelle est rapide par la suite et acuité et champ visuels deviennent normaux en quelques semaines.

L'intérêt de cette observation réside dans son étude ophtalmoscopique qui, seule, permet d'apporter la confirmation de l'intoxication quinique.

PATHOGENIE

La succession presque stéréotypée des différentes phase cliniques de l'intoxication et les résultats constants de l'examen ophtalmologique font l'intérêt pathogénique de cette intoxication : si la drogue agit, assurément, sur la diminution du calibre artériel, il ne fait, cependant, aucun doute que l'atteinte nerveuse directe est tout aussi déterminante.

Constatons d'abord la rareté des examens anatomo-pathologiques d'yeux humains, car malgré l'intensité des troubles généraux les intoxiqués ne meurent qu'exceptionnellement. Par contre, de multiples expériences ont pu être pratiquées sur des animaux qui ont été sacrifiés et examinés après des délais variables, par DE BONO, BARASCHEW et surtout DRUAULT, ces animaux ayant présenté des signes cliniques absolument comparables à ceux que l'on retrouve chez l'homme. Ces lésions intéressent à la fois rétine, vaisseaux, nerf optique.

LÉSIONS VASCULAIRES

On connaît l'extrême sensibilité du système nerveux au déficit vasculaire ; il semble, en effet, que cette fragilité physiologique résume tout l'intérêt de cette ques-

tion : toute perturbation, tout déficit fonctionnel ou organique du système vasculaire rétinien provoque une atteinte nerveuse d'intensité variable, mais toujours présente (Grunichi, en 1932, montra une réduction considérable du métabolisme rétinien pour une variation de 20 à 30 % seulement du débit vasculaire. Or, ces artères rétiniennes ont une anatomie toute spéciale et surtout une extrême susceptibilité physiologique.

— *Au point de vue anatomique*, on sait que les bords latéraux du chiasma n'ont pas de vaisseaux nettement individualisés, mais plutôt un chevelu vasculaire. Et c'est au niveau de ce chevelu vasculaire que se situerait le maximum des déficits circulatoires : ceci explique le rétrécissement concentrique et les troubles topographiques du champ visuel.

— *Au point de vue physiologique :* la susceptibilité physiologique de cette vascularisation noble se traduit par un spasme. Ceci rend compte de la régression plus rapide des troubles visuels que des troubles oculaires, spontanément ou sous l'influence de la thérapeutique vasodilatatrice.

Par quel mécanisme la drogue détermine-t-elle une si importante vasoconstriction ? Agit-elle directement sur les vaisseaux ou par l'intermédiaire des nerfs et des centres vasomoteurs ?

Des expériences concluantes ont pu être pratiquées par de Bono qui, ayant sectionné le sympathique, soit avant, soit après le don de doses toxiques de quinine, n'a pas observé de modifications favorables ou péjoratives de l'évolution amaurotique. Druault pousse plus loin

l'expérimentation. Cet auteur sectionne le trijumeau avant sa sortie du crâne. Cette atteinte, comme l'atteinte du ganglion ophtalmique et même du moteur oculaire commun ne provoquent pas de modifications des troubles oculaires.

Cependant le rôle du spasme artériel n'est pas accepté par tous les auteurs. Mac Grégor affirme qu'il n'y a aucune évidence clinique de ce spasme au cours de l'amaurose quinique (« The Lancet », 29 octobre 1944) mais seulement modification organique. En effet, la quinine bloquant les oxydations des cellules endothéliales vasculaires entraînerait soit une endovascularite, soit une atteinte de la tunique musculaire adventicielle, soit une lésion de la membrane élastique interne (qui peut s'enrouler dans la lumière du vaisseau).

Ceci rend compte :

1) du ralentissement vasculaire ; cette stase, particulièrement au niveau de la coudure de l'artère centrale rétinienne, favorisant la thrombose avec ses graves conséquences.

2) Le rétrécissement secondaire et définitif par anoxie des parois vasculaires (théorie de Nuel) et par endovascularité irréversible (opinion de de Wecker et Landolt).

Cependant, pour de Bono, cette vascularité ne saurait expliquer toutes les lésions ; l'expérimentation montrant dans les états précoces qu'une dégénérescence progressive des éléments nerveux précédait les modifications vasculaires. Il faudrait donc admettre, selon cet auteur,

une action directe de la quinine sur les fragiles cellules rétiniennes, celles-ci maintenant élevé et constant le taux de consommation rétinienne en oxygène par un délicat et très labile système physico-enzymatique, on conçoit qu'un déséquilibre, même minime, précipite des désordres importants.

Ces lésions ne surviennent pas immédiatement comme l'a montré Holden, qui, examinant les rétines de chien sacrifiés deux heures après l'injection toxique ne trouve aucune altération rétinienne. Mais il suffit d'attendre quelques heures de plus pour voir apparaître les premières lésions de la rétine : chromatolyse précoce des cellules multiplaires rétiniennes ; altérations tardives du nerf optique. La dégénérescence des cellules ganglionnaires est très inégale le premier jour, mais il est une région où les cellules semblent préservées : la partie centrale de la région maculaire ; ceci tient au fait que cette zone possède une vascularisation de suppléance à partir des artères choroïdiennes qui, elles, sont intactes. Cette réalité anatomophysiologique explique également l'observation ophtalmoscopique de la tache rouge dans cette région.

Quant à la décoloration papillaire, elle se manifeste en deux temps cliniques : une phase précoce où l'aspect blanchâtre relève de la vasoconstriction artériollaire, et une phase secondaire où les manifestations atrophiques de cette papille sont le résultat de la dégénérescence des fibres optiques à la suite des lésions des cellules ganglionnaires.

Ces modifications cliniques et neurohistologiques seraient-elles la seule conséquence des troubles vasculai-

res et sanguins ? Ou bien relèvent-elles d'une action toxique directe de la quinine sur les éléments rétiniens ? C'est là, l'objet des plus vives discussions.

Les partisans de la théorie vasculaire affirment que cette dégénérescence histologique est la conséquence naturelle de la réduction du débit artériel rétinien. Cette hypothèse paraît séduisante quand on connaît l'extrême sensibilité des éléments nerveux et des cellules rétiniennes à toute ischémie. « Bollack renforçait cette théorie par une observation où l'évolution était absolument parallèle entre pâleur papillaire, hypertension rétinienne et amaurose ». Pour cet auteur, l'ischémie agirait donc de la même manière qu'au cours de l'embolie de l'artère centrale rétinienne où les cellules nerveuses rétiniennes sont seules détruites alors que les couches périphériques sont indemnes.

Cette théorie n'est pas sans soulever quelques objections.

— Remarquons, tout d'abord, que l'on a constaté des amauroses sans vasoconstriction rétinienne ou avec rétrécissement extrêmement minime.

— d'autre part, si l'ischémie constituait le seul élément, la vision devrait diminuer avec l'accentuation de l'ischémie. Pourquoi, dès lors, au cours des stades ultérieurs l'ischémie persiste-t-elle alors que la vision s'améliore ?

— Enfin et surtout, il est d'autres toxiques vasoconstricteurs rétiniens comme l'ergotine qui ne provoquent cependant aucune lésion des cellules rétiniennes.

— Pour Arnault et de Bono, l'ischémie dès lors,

ne fait que préparer le terrain en diminuant la résistance de la cellule nerveuse. Et le seul facteur essentiel relèverait de l'action toxique directe de la quinine sur la cellule nerveuse en paralysant les fibres rétiniennes sensibles à l'action de la lumière.

Zanotti explique, en outre, la diminution de la sensibilité lumineuse et l'héméralopie par les altérations des cônes et de l'épithélium pigmenté.

Le problème est donc plus délicat qu'on ne l'imagine de prime abord et force semble d'admettre une action directe de la quinine sur les éléments nerveux plus ou moins fragilisés préalablement par des modifications vasculaires d'intensité variable.

Si dans certains cas, on constate un rétrécissement marqué des vaisseaux, la pathogénie est alors comparable à celle des accidents survenant au cours de l'embolie de l'artère centrale. Les cellules multiplaires de la rétine présenteraient alors une atteinte par ischémie ; cette atteinte serait moins réversible que dans la seconde éventualité où il n'y aurait aucun rétrécissement vasculaire apparent : c'est alors que l'action toxique directe de la quinine jouerait le plus grand rôle.

Enfin, dans les cas ordinaires où il y a vasoconstriction légère. l'ischémie relative préparerait ou renforcerait l'action élective de la quinine.

TRAITEMENT

L'intensité et la fréquence des accidents cliniques survenant au cours de l'intoxication par la quinine présentent un intérêt non seulement thérapeutique, mais aussi prophyllactique, les accidents pouvant survenir même pour des doses minimes chez des sujets en état d'idiosyncrasie.

Lorsque l'intoxication est grave, il importe de pratiquer un traitement d'urgence.

a) La quinine n'ayant pas d'antidote, lorsqu'un sujet présente des signes d'intoxication massive par la quinine, il faut tenter d'éliminer le toxique qui pourrait encore se trouver dans les voies digestives, à l'aide de purgatifs ou de lavage gastrique avec une solution officinale au 1/100 ou de permanganate de potassium au 1/1000.

b) L'extrême anémie de la rétine et du nerf optique, le facteur spastique vasculaire et l'atteinte directe des éléments nerveux ont spécialement retenu l'attention des thérapeutes et les ont incité à donner des vasodilatateurs et des neurotrophènes. Elliot estime que tout médicament produisant la vasodilatation peut être utile, aussi a-t-on proposé de nombreuses médications dont nous retiendrons :

— Le nitrite d'amyle employé dès 1822 par GAINSBOROUGH.

— L'association proposée par ELLIOT de nitrite d'amyle avec nitrite de soude et nitroglycérine.

— L'atropine que l'on peut proposer soit pour prévenir l'amaurose en pratiquant des instillations répétées dans le cul de sac conjonctival d'une solution de sulfate neutre d'atropine (*Davison Mandbook* of *Materia Medica Toxicology and Pharmacology*, 4th Edition 1949), soit lorsque l'amaurose est constituée, en injection rétrobulbaire afin de lever le spasme vasculaire d'extrême urgence.

— Les injections rétrobulbaires d'acétylcholine (Grypta 1949) ou d'acide nicotinique.

— La papavérine et l'acétylcholine par voie générale.

— Le nitrite de sodium en injection intraveineuse à la dose de 20 cc de la solution à 1/100 (PELNER et SASTIN, JAMA 8-8-1942.)

— L'acide nicotinique à la dose de 2 mgr dans 10 cc de novocaïne à 10 % sont recommandés par MM. PLANQUES et DARDENNE (*Revue Praticien*, 1er septembre 1952).

— LERICHE recommande les infiltrations bilatérales du ganglion stellaire par la novocaïne ou la sympathectomie péricarotidienne interne (*Presse Médicale*, 15 mai 1920).

— GIRAUD et ROZAN ont pratiqué, dans le même esprit l'énervation du sinus carotidien et l'abla-

tion bilatérale du corpuscule rétrocarotidien (*Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, séance du 11 décembre 1946.)

On a cherché également à augmenter l'afflux sanguin à l'intérieur de l'œil en abaissant la pression intra-oculaire ; on a essayé, dans ce but, l'ésérine et le sérum hypertonique, et tenté la trépanation cornéosclérale dont Elliot disait : « La façon vraiment extraordinaire dont certains champs visuels se sont améliorés, et cela après des années, indiquerait qu'on peut toujours tenter quelque chose dans ce sens même dans les cas anciens. »

Signalons enfin que Remty (de Munich) a proposé récemment l'injection intramusculaire quotidienne de 1 à 3 cc de chlorure de manganèse en solution à 0,02 milliéquivallent.

c) Afin de stimuler les éléments nerveux menacés d'atrophie, il est utile d'associer aux thérapeutiques vasodilatatrices, les injections de strychnine et de complexes vitaminiques B et C.

Sous l'influence de cette thérapeutique, il apparaît que les séquelles sont moins graves et moins étendues qu'au cours de l'évolution spontanée. « Il y a, dans cette intoxication, à côté des troubles vasomoteurs, des lésions artérielles et nerveuses d'emblée par ischémie ou par action directe du toxique qui sont irréversibles, mais il y a certainement avantage à opérer tôt. »

CONCLUSION

Les intoxications par la quinine provoquent dans un grand nombre de cas des manifestations oculaires graves.

L'amblyopie quinique au tableau particulièrement évocateur soulève toujours des problèmes difficiles au point de vue pathogénique et thérapeutique.

Ce travail, basé sur l'étude clinique et rétinographique de deux intoxications massives, permet de mieux comprendre l'évolution des lésions rétiniennes. A leur propos, une étude pathogénique est entreprise sur ce problème toujours discutable.

La première observation tire son originalité de l'amélioration tardive après une période de cécité totale de plus de 8 jours ; le tableau ophtalmoscopique présentait alors au cours de la récupération un rétrécissement vasculaire caractéristique. Dans les mois suivants cependant, contrairement à l'opinion classique, le calibre des vaisseaux redevint pratiquement normal. Ceci permet de penser qu'il s'agissait avant tout d'un phénomène plus spasmodique que scléreux.

La deuxième observation dont les conséquences immédiates furent moins graves, présente un intérêt médico-légal, car le rétrécissement des vaisseaux rétiniens signait l'étiologie d'une amaurose transitoire au cours d'un avortement.

Vu : Le Président de la Thèse.
CALMETTES.

Vu : Le Doyen,
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 15 mars 1961

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Abadie. — « A propos de certaines formes d'atrophie des nerfs optiques et de leur traitement. » - *Bulle-Soc. Opht.*, Paris 1929, p. 100-108.

Alibert. — « Sur les intoxications par la quinine. Contribution à l'étude des accidents sensoriels. » - *Thèse* - Toulouse 1953.

Armando Monteiro da Silva. — « Accidentes da quininoterapia. » - *Rosenha Medica*. Rio de Janeiro, mai-juin 1948

Bailliart. — « Traité d'ophtalmologie. » - Tome V, pages 442-443.

Barabaschew. — « Zur Frage von der Chininamaurose ». - *Arch. für Augenheilk*, XXII, p. 91, 1891.

Bishay. — « A quinine Amblyopia. » - *British Journal Ophtam.*, 1946, 30, p. 281-287.

Bollack. — *Annales d'Oculistique*, Tome CLVIII, janvier 1920, p. 55.

Boureau. — « Amauroses brutales. » - *La Médecine Praticienne*, nov. 1957, 13/ p. 67, 25.

Calmettes, Déodatti et Bec. — « Troubles oculaires par l'intoxication quinique. » - *Société ONO*, Toulouse, séance 24-11-1952.

Daban Louis. — *Thèse*. Paris. 1921 : « Contribution à l'étude de l'amaurose et de l'amblyopie quinique. »

Destouches L. — *Thèse*. Paris. 1925 : « La quinine en thérapeutique. »

Dolfuss M. A., Forest C. et Lombard G. — Amblyopie quininique traitée par infiltrations à la novocaïne du ganglion stellaire. - *Soc. Ophtal.*, Paris mars 1955.

Doussain. — « Un cas d'amaurose subite à la suite d'une absorption massive de quinine. » - *Gazette Médicale* de Nantes, 1923, n° 5.

Druault. — « Recherches sur la pathogénie de l'Amaurose quinique. » - *Thèse*, Paris, 1900.

« Recherches sur l'Amaurose quinique. » - *Arch. d'Opht.*, XXII, 1902.

« L'action paradoxale de la névrotomie optique sur la dégénérescence quinique des cellules de la rétine. » - *Ann. d'Ocul.*, t. CXXIV, p. 55.

Dufour et Gonin. — « Maladies du nerf optique. » - *Encycl. Fr. d'Ophtal.*, t. 7, 1908.

Duke Elder. - *Text book of ophtalmology*, 1954, p. 3 231-3 034.

Elliot. — L'empoisonnement par la quinine, ses troubles visuels et ses lésions oculaires. - *American Journal of Ophtalmology*, août-septembre 1918.

Un cas d'idiosyncrasie par la quinine. - *British Journal of Ophtalmology*, janvier 1919.

ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE. - Intoxications, page 16 074.

Gadrat, Avercy, M^lle Barlot et M. Bernadet, — « Intoxication par ingestion massive de quinine. - *Société de Médecine, chirurgie et pharmacie de Toulouse*, 25 novembre 1952.

Giraud et Rozan. — « Deux cas de névrite optique quinique traités par énervation sinu carotidienne et ablation du corpuscule rétrocarotidien. » *Mémoires de l'Académie de Chirurgie*, tome 72, séance du 11-12-1946.

Graefe (de). — *Archiv. für Opht.* III A, 1857.

Guilmain. — « Amaurose transitoire consécutive à l'absorption de quinine. Traitement par Acétylcholine et Angioxyl, guérison. » *Revue d'ONO* 1932, p. 579.

Holden. — Die pathologie den Experimentellen chinin Amblyopie. - *Archiv. für Augenheilk*, XXXIX, p. 139, 1889.

Kluyskens. — *Bulletin Société Belge Ophtalmologie*, juin 1959.

Legrand et Verlaeken. — *Bulletin Société Belge Ophtalmologie*, n° 125, 26 juin 1960.

Mac Gregor. — « Quinine Blindness. » - *The Lancet*, du 28 octobre 1944.

Magitot. — « Troubles visuels dans l'intoxication par la quinine. » - *Monde Médical* du 1^er-15 août 1936. p. 887.

Monbrun et Potier. — *A. d'Ophtam.*, X, 592, 1949.

Pelner et Saskin. — « Amaurose toxique due à la quinine. Son traitement par les injections intraveineuses de nitrite de soude. » - *J.A.M.A.*, 8 août 1942.

PLANQUES et DARDENNE. — « Traitement d'urgence des intoxications médicamenteuses. » *Revue du Praticien*, 1er septembre 1951.

REDSLOB, WARTER et ISCH. — « Intoxication par la quinine. Traitement de la surdité et de l'amaurose consécutives par des infiltrations stellaires. » - *Annales d'Oculistique*, tome 179, n° 4, avril 1946.

ROLLET. — « Troubles oculaires dans l'intoxication par la quinine ». *Le Journal de Médecine de Lyon*, 20 mars 1929.

ROMAGNOLI. — « Contributo allo studio delle complicanze oculari nell' intossicazione acuta da chinino. » - *Soc. Ophtal. Lombarda*, 19 mars 1957.

ROZAN et JACQUES. — *Société Ophtalmologie*, Algérie, 2 avril 1955.

SIMPSON et ANDERSON. — « Quinine Amaurosis. » - *The Medical Journal of Australia*, Vol. II, année 1935.

SOURDILLE. — *Traité Ophtal.*, 1939, VI, 812.

VIALLEFONT et BIGEONNET. — *Journal Ophtal.*, 1944.

VOISIN J. — « Amaurose quinique traitée par une injection intraveineuse lente d'acétylcholine. » - *Soc. Ophtal.*, Paris 19 mars 1955.

WERZ J. F. C. — « Recherches sur la fréquence des cas de dermatose par contact constatés chez les ouvriers travaillant dans les fabriques de quinine. » - *Nederl. T. Geneesk.*, 15 janvier 1949.

ZANEN. — *Bulletin Société Française d'Ophtalmologie*, 1959, p. 520-521.

ZANOTTI. — Amaurose et amblyopie quiniques. - *Soc. Franç. d'Opht.* XVIII, 1899.